

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—130294

⑩Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 501/46  
A 61 K 31/545  
C 07 D 501/57

識別記号  
A D Z

庁内整理番号  
7169—4C  
6675—4C  
7169—4C

⑬公開 昭和59年(1984)7月26日  
発明の数 3  
審査請求 未請求  
(全 20頁)

⑭セフアロスボリン誘導体類およびその製造法

⑮特 願 昭58—243058

⑯出 願 昭58(1983)12月22日

優先権主張 ⑭1982年12月23日 ⑮西ドイツ  
(DE) ⑯P 3247614.0

⑰發明者 ルドルフ・ラツトレル  
ドイツ連邦共和国デー-6240ケ  
ーニンヒュタイン/タウヌス  
・ホイホールヴェッゲ 6 ハー

⑰發明者 ヴァルター・デュルクハイマー  
ドイツ連邦共和国デー-6234ハ  
ツテルスハイム・アム・マイン  
・イム・レルヒエンフェルト45

⑰發明者 ライナー・キルステツター  
ドイツ連邦共和国デー-6233ケ  
ルクハイムタウヌス・アム・フ

⑰發明者 ヴィルフレッド・シュヴァー  
ドイツ連邦共和国デー-6233ケ  
ルクハイムタウヌス・アム・フ  
ラツシュラント18

⑰出願人 ヘキスト・アクチエンゲゼルシ  
ヤフト  
ドイツコク・フランクフルト・  
アム・マイン..

⑰代理 人 弁理士 湯浅恭三 外4名  
最終頁に続く

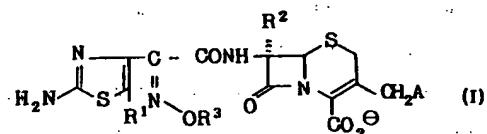
## 明細書

## 1. [発明の名称]

セフアロスボリン誘導体類およびその製造法

## 2. [特許請求の範囲]

## 1. 一般式 I



のセフエム誘導体類およびその生理的に受容できる酸付加基。

[式中]

R<sup>1</sup> は水素またはハロゲンであり。

R<sup>2</sup> は水素またはメトキシ基であり。

R<sup>3</sup> は水素、置換または未置換 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、置換または未置換 C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>-シクロアルキリデン基を示すか、あるいは R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が結合している炭素原子とともにメチレンまたは C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>-シクロアルキリデン基を形成し、そしてここで定義されたアルキルおよびシクロアルキル基はさらに置換基を 1 個以上有してもよい；R<sup>6</sup> は -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 基（ここで R<sup>7</sup> は水素、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>OC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>OOC-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルまたは一価のアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニアあるいは有機アミン塩基である）またはニトリル基もしくはカルバモイル基 -CONH<sub>2</sub>（ここでこの基はその窒素原子が 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよい）である] の基である。さらに

式  $(CH_2)_n - \overset{R^4}{\underset{R^5}{|}} (C)_m R^6$  [ここで n または m はそれ

れりまたは 1 であり、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は同一であるか、異なり、水素、アリールまたは C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキル基を示すか、あるいは R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が結合している炭素原子とともにメチレンまたは C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>-シクロアルキリデン基を形成し、そしてここで定義されたアルキルおよびシクロアルキル基はさらに置換基を 1 個以上有してもよい；R<sup>6</sup> は -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 基（ここで R<sup>7</sup> は水素、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>OC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>OOC-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルまたは一価のアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニアあるいは有機アミン塩基である）またはニトリル基もしくはカルバモイル基 -CONH<sub>2</sub>（ここでこの基はその窒素原子が 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよい）である] の基である。さら

A はキノリニウムまたはイソキノリニウム基

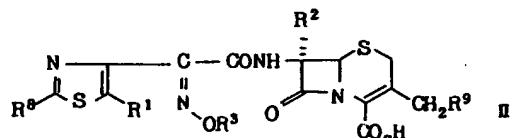
(2)

(これらの基は各々、置換または未置換 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはヒドロキシルからなる群から選択される同一または異なる置換基 1 個以上により置換されていてもよい)を示す; さら IC

式中の R<sup>3</sup>O 基はシン位に位置する。]

2. 式 I の化合物およびその生理学的に受容できる酸付加塩類の製造法であつて本製造法は

a) 式 II



(ここで式中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は前記記載の通りであり、R<sup>8</sup> はアミノ基または保護されたアミノ基であり；さらに R<sup>9</sup> は式 I の A 基に対応するキノリン、イソキノリン、置換キノリンあるいは置換イソキノリンで置換可能な基である。)の化合物その塩類あるいは化合物 II の反応性誘

(3)

の 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-syn-オキシシイミノ酢酸（式中 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> および R<sup>9</sup> は前記記載の通りである）あるいは本化合物の反応性誘導体とを反応させること。さらに a) 保護基がある場合に該保護基を除去すること。

および

- b) 必要ならば生成物の生理的に受容できる酸付加塩への変換することより構成される。
3. R<sup>9</sup> の求核置換反応は、中性塩イオン類、特にヨウ化物またはチオシアン酸イオン類の存在下で行なわれる特許請求の範囲第 2 項に記載の製造法。
4. R<sup>9</sup> の求核置換反応は A 基が誘導される塩基およびトリメチルヨードシランの存在下で行なわれる特許請求の範囲第 2 項に記載の製造法。
5. 式 I のセフエム誘導体類を含有する細菌感染に対し有効な医薬組成物。
6. 一般式 I 中、R<sup>1</sup> は水素およびハロゲンであり、R<sup>2</sup> は水素であり、R<sup>3</sup> は C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキ

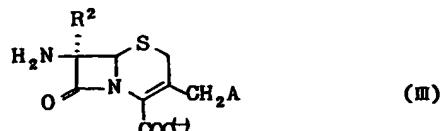
(5)

導体とキノリン、イソキノリンまたはこれらの誘導体のひとつとを反応させること；さらに

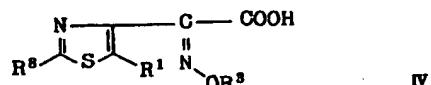
a) 保護基がある場合に該保護基を除去すること；ついで

b) 所望するならば生成物を生理学的に受容できる酸付加塩へ変換することから構成されるか、あるいは

b) 一般式 III



[式中、R<sup>2</sup> および A 基は前記記載の通りであり、かつアミノ基が反応性誘導体として存在可能である]の 7-アミノセフエム化合物またはその酸付加塩類と一般式 IV



(4)

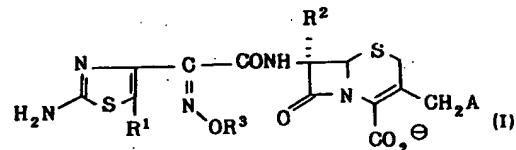
ル基、および A 基はキノリンまたはイソキノリンである特許請求の範囲第 1 項に記載のセフエム誘導体。

7. 式中ハロゲンは塩素および C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキル基はメチルまたはエチル基である特許請求の範囲第 8 項に記載のセフエム誘導体。

### 3. [発明の詳細な説明]

本発明は新セフアロスボリン誘導体およびその製造法、特にセフエム環 3 位が特定のキノリニウムメチルおよびイソキノリニウム基で置換されておりかつ、グラム陽性およびグラム陰性細菌に対し顕著な抗菌作用を有する結果、細菌感染症治療薬として適した活性セフエム誘導体に関する。

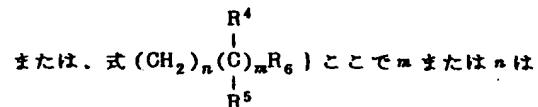
したがつて本発明は一般式 I



[式中、R<sup>1</sup> は水素またはハロゲンであり；R<sup>2</sup> は水素またはメトキシ基であり；R<sup>3</sup> は水素、置

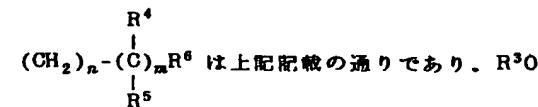
(6)

換または未置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換または未置換  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは $C_4 \sim C_7$  シクロアルケニル基。



それぞれ  $n$  または  $m$  は 1 であり、 $R^4$  および  $R^5$  は同一であるか異なり、水素、アリールまたは $C_1 \sim C_4$  アルキル基を示すか、あるいは  $R^4$  および  $R^5$  が結合している炭素原子とともにメチレンまたは $C_3 \sim C_7$  シクロアルキリデン基を形成し、そしてここで定義されたアルキルおよびシクロアルキル基はさらに置換基を 1 個以上有していてもよい； $R^6$  は  $-\text{CO}_2\text{R}^7$  基（ここで  $R^7$  は水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_1 \sim C_4$  アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OOC-C}_1 \sim C_4$  アルキルまたは一価のアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニア、あるいは有機アミン塩基ニトリル基もしくはカルバモイル基  $-\text{CONH}_2$  ここでこの基はその窒素原子が 1 個または 2 個の置

(7)



(8)

で置換されたアルキル基；ヘテロアリール基例えば 1,3-チアゾール-4-イル、で置換されたアルキル基、特に 1,3-チアゾール-4-イル-メチル基；例えばピニル、アリル、イソプロペニルまたはメチルアリル基、特にアリールまたはメチルアリール基であるような $C_2 \sim C_4$ -アルケニル基；例：ば塩素または臭素のようなヘロゲンで置換された $C_2 \sim C_4$ -アルケニル基；特に 3-クロロプロペン-2-イル、2-ブロモプロパン-2-イルまたは 2-クロロプロパン-2-イル；特に 2-プロパルギル基のような $C_2 \sim C_3$ -アルキニル基；特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、とりわけシクロペンチル基のような $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル基；特にシクロプロピルメチル基のような $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメチル基；特にシクロペンテニルまたはシクロヘキシニル基のような $C_4 \sim C_7$ -シクロアルケニル基、または式中  $R^4$  および  $R^5$  は同一であるか異つておりさらに水素、アリール、好ましくはフェニル、例えばメチル、エチル、ブ

以下は特に好ましい置換基の例である： $R^1$ ：水素、フッ素、塩基または臭素、特にフッ素または塩素、 $R^2$ ：水素またはメトキシ基、 $R^3$ ：水素、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルまたは *tert*-ブチル、特にメチルまたはエチル基のような $C_1 \sim C_4$ -アルキル基、ヘロゲン例えば塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素で置換されたアルキル基；特にトリフルオロエチルまたは 2,2,3,3-テトラフルオロプロピル基； $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオまたはプロピルチオ基で置換されたアルキル基； $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基、例えばメチルオキシまたはエチルオキシ基で置換されたアルキル基；アリール基、例えばフェニル、トリールまたはクロロフェニル；特にベンジル基

(9)

ロピル、イソプロピル、ブチルまたは *sec*-ブチル、好ましくはメチルまたはエチル特にメチルである  $C_1-C_4$ -アルキル基で、また式中  $R^4$  より  $R^5$  はこれらが付いた炭素原子と共にメチレン基あるいは例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基のような  $C_3-C_7$ -シクロアルキリデン基を形成でき、さらに本シクロアルキリデン基は例えば  $C_1-C_4$ -アルキル基好ましくはメチル基あるいはハロゲン好ましくはフッ素または塩素で置換されるあるいは炭素数3-6個を有するアルキレン基で置換され；

$n=0$  または1であり；さらに

$n=0$  または1で  $m$  および  $\nu$  の総数は1ないし2

である基  $(CH_2)_n-(C)_mR^6$  である。

01

ましくはメチルまたはエチル、さらに好ましくはメチルであるような  $C_1-C_4$ -アルキル基、あるいは例えばナトリウム、カリウムまたはリチウム、好ましくはナトリウムまたはカリウムのような1価のアルカリ金属、好ましくはカルシウムまたはマグネシウムである1価のアルカリ土類金属、1価のアンモニウムおよび例えばトリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、メチルアミン、プロピルアミン、 $N,N$ -ジメチルエタノールアミン、トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、アルギニンまたはリジンのような1価の有機アミン塩基である。1ニトリル基あるいは窒素原子上で  $C_1-C_6$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、カルボキシメチル、 $C_1-C_6$ -アルキルオキシカルボニルメチル、アミノカルボニルメチル、 $C_1-C_6$ -アルキル-アミノカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシルまたは  $C_1-C_6$ -アルキルオキシ基でモノ置換されるあるいは窒素原子上で  $C_1-C_6$ -アルキル基でジ置換

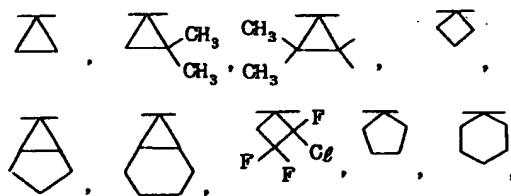
02

以下は、式  $-(CH_2)_n-(C)_m-$  の好ましい例であ  
 $R^4$   
 $|$   
 $R^5$

り：

$\nu=0$ 、さらに  $m=1$  の場合

$-CH(CH_3), -C(CH_3)_2, -CH(C_6H_5).$



であり：

$m=0$  さらに  $\nu=1$  の場合  $-CH_2-$  であり；さらに  $\nu$  および  $m=1$  ならば  $-CH_2-C(=O)CH_2-$  であり：

$R^6$  は  $-CO_2R^7$  [この場合式中  $R^7$  は、水素、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチルまたは*tetra*-ブチル、好

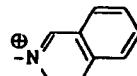
03

換されるカルバモイル基を示す：

Aはキノリニウム基 であり、この基は、

同一または異った置換基、例えば  $C_1-C_4$ -アルキル基等にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチル基、により、またはヒドロキシ- $C_1-C_4$ -アルキル基、等にはヒドロキシメチル基により； $C_1-C_6$ -アルコキシ基、例えばエトキシまたはメトキシ基により；例えばフッ素、塩基、臭素またはヨウ素のようなハロゲンにより；あるいはトリフルオロメチルまたはヒドロキシル基によりモノ置換または多置換、好ましくはモノ置換-トリ置換され、時にはモノ置換またはジ置換され

る；あるいはAはイソキノリン基



であり、この基は上記キノリニウム基の如く置換

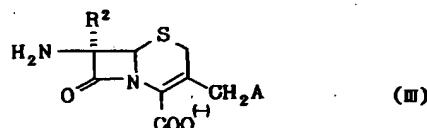
04

されうる。例えば以下は好ましいAの例である：キノリニウム，2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-メチルキノリニウム，3-, 5-, 6-, 7-または8-ヒドロキシキノリニウム，3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-メトキシキノリニウム，3-ブロモキノリニウム，3-クロロキノリニウム，5-クロロキノリニウム，5,7-ジクロロキノリニウム，7-トリフロロメチルキノリニウム，5-クロロ-8-ヒドロキシキノリニウムまたは5-クロロ-7-ヨード-8-ヒドロキシキノリニウム；あるいはイソキノリニウム，1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-メチルイソキノリニウム，4-クロロイソキノリニウム，4-ブロモイソキノリニウム，4-ヒドロキシイソキノリニウムまたは5-ヒドロキシイソキノリニウム。

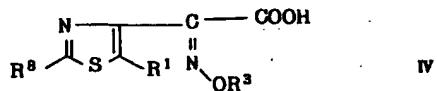
本発明はまた式Iの化合物類およびその生理学的に受容される酸付加塩類の製造法に関する。さらに本製造法は

a) 式中R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記の通りであり。

05



の7-アミノセファム化合物あるいはその酸付加塩類と一般式IV



の2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-シノーオキシイミノ酢酸（式中R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>およびR<sup>8</sup>は上記の通り）と、あるいは本化合物の反応性誘導体との反応、さらに

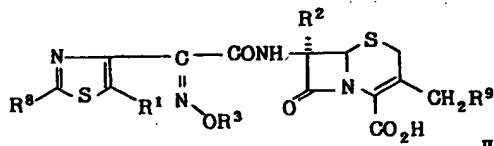
(1) 保護基がある場合に該保護基の除去、

および

(2) 所望により生成物の生理的に受容できる酸付加塩への変換より構成される。

一般式Iの化合物類の製造が一般式IIの化合物類中のR<sup>9</sup>における上記キノリン、イソキノリンあるいはこれらの誘導体類のひとつによる求核置

R<sup>8</sup>はアミノ基または保護されたアミノ基でありさらにR<sup>9</sup>はキノリン、イソキノリンまたは置換されたキノリン類で置換できる基であるか、あるいは本式の置換基Aに対応するキノリンであるような式II



の化合物、その塩類あるいは化合物IIの反応性誘導体とキノリン、イソキノリンまたはそれらの誘導体類のひとつとの反応。

さらに

(1) 保護基がある場合に該保護基の除去、

および

(2) 所望により生成物の生理的に受容される酸付加塩への変換することからなるか、あるいは  
b) 式中R<sup>2</sup>およびAは前記の通りであり、かつアミノ基が反応性誘導体として存在することが可能な一般式III

06

換によつて影響される場合、適切なラジカル類R<sup>9</sup>は、特に、低級脂肪族カルボキシル酸類、好ましくは例えアセトオキシまたはプロピオニルオキシ、とりわけアセトオキシのようなアシルオキシラジカル類であり、必要ならば、これは例えクロロアセトオキシまたはアセチルアセトオキシ基に置換できる。例えハログン、特に塩素、臭素またはヨウ素あるいはカルバモイルオキシのような他の基もまたR<sup>9</sup>に対し適切なものである。

本発明に従つて、式中R<sup>9</sup>がアセトオキシ基あるいはその塩類、例えナトリウムまたはカリウム塩であるような一般式IIの出発化合物は求核置換反応に用いられる。本反応は溶媒中、好ましくは水中または水および水と容易に混合する有機溶媒例えアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはエタノールとの混合液中で実施される。通常、反応温度は約10から約100℃の範囲内であり、好ましくは20から80℃の間である。塩基性成分は、約等量から約1.5-倍過剰量まで

07

の間で添加される。ラジカル R<sup>9</sup> の置換反応は反応液中に中性塩イオン類、好ましくはヨウ素またはチオシアン酸イオン類を存在させることで促進される。特には、約 10 から 80 等量のヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、チオシアン酸カリウムまたはチオシアン酸ナトリウムが添加される。本反応は好都合には中性付近、好ましくは約 5 から 8 の pH で実施される。

若し R<sup>8</sup> 基がアミノ基の機能が保護された状態の場合、適切なアミノ保護基の例は例えば *tert*-ブチル、*tert*-アミル、ベンジル、p-メトキシベンジル、トリチルまたはベンツヒドリル、好ましくはトリチル基のような任意に置換されたアルキル基；例えばトリメチルシリル基のようなトリアルキルシリル基；例えばホルミル、クロロアセチル、プロモアセチルおよびトリクロロアセチル、好ましくはホルミル基のような任意に置換された脂肪族アシル基；あるいは例えばトリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは*tert*-ブトキシカルボニル、好ましくは*tert*-

09

ドシランを添加することで実施される。またこれに追跡できる製造法では、最初に化合物 II とトリメチルヨードシランとを以下に記述した反応条件に従い反応させ、その後さらに塩基を添加する。

適切な溶媒類は塩化メチレン、クロロホルム、ジクロールエタン、トリクロールエタンまたは四塩化炭素のような塩化炭化水素類、あるいはアセトニトリルまたはプロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類である。

塩基は少くとも化学量論量で、20 - 倍過剰まで添加される；本反応は好ましくは 5 - 倍から 15 - 倍過剰を用いて実施される。

トリメチルヨードシランも、また少くとも化学量論量、20 - 倍過剰量、好ましくは 5 - 倍から 15 - 倍過剰に添加される。

本反応は -5° から +100° の間、好ましくは 10° から 80° で実施される。本反応混合物に水あるいは、例えば希塩酸、HBr、HJ または希硫酸の水性鉱酸類を添加し加水分解後、式 I の反応生成物は慣例の方法、例えば凍結乾燥、クロ

ブトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニル基のような任意に置換されたアルコキシカルボニル基；あるいはジメチルアミノメチレンである。

本保護基は置換反応後そのまま公知の方法で除去できる。例えばトリチル基はカルボキシル酸、例えば酢酸、トリフロロ酢酸またはギ酸により、またベンジルオキシカルボニル基は水素分解により解離できる。

式 I の反応生成物類は反応混合物から慣例の方法、例えば水層の凍結乾燥、クロマトグラフィーまたは難溶性塩、例えば塩酸塩またはヒドロチオシアン酸塩類の形成による沈殿法により単離できる。

一般式 II の化合物類上での求核置換反応はまたラジカル A に対応する塩基例えばキノリンまたはイソキノリンおよびトリメチルヨードシランの存在下で反応を行うと効率よく進行させられる。この置換反応の変法は好都合には適当な溶媒で溶解した化合物 II と該塩基の混合物へトリメチルヨー

10

マトグラフィーおよび類似の方法で水層から単離できる。極性反応生成物類は水溶液に KSCN または KI を添加後難溶性塩例えばそれぞえヒドロチオシアン酸塩またはヨウ化水素酸塩として沈殿させることがより好ましい。

R<sup>9</sup> がカルバモイルオキシ基である場合にも置換反応は類似して実施される。

R<sup>9</sup> がハロゲン、特に臭素またはヨウ素の場合、置換反応は文献上公知の方法で実施される。

化合物 II が反応性誘導体として存在する場合；適切な誘導体類の例は、一般式 III の化合物を例えばトリメチルクロロシラン、ビス-(トリメチルシリル)-アセトアミドまたはビス-(トリメチルシリル)-トリフロロアセトアミドのようなシリル化合物とを反応させ生じるシリル誘導体類である。この場合、本反応は好都合には塩化メチレンまたはアセトニトリルのような不活性溶媒の存在下に実施される。

一般式 III の化合物あるいはその塩酸、臭素酸、硝酸、硫酸、リン酸または有機酸例えばメタンス

11

ルホン酸、*p*-トルエンースルホン酸、またはマレイン酸の酸付加塩類のアシル化反応は、一般式IVのカルボキシル酸類またはその他の反応性誘導体により実施される。このアシル化反応では、ある場合には一般式IVの化合物類の2-アミノ基を反応から保護すると好都合である。適切なアミノ基の保護基はR<sup>8</sup>に対し上流した保護基類と同一である。アシル化後、本保護基類はそのまま公知の方法で解離できる。例えばトリチル基はカルボキシル酸、例えばギ酸またはトリフロロ酢酸によつて、またクロロアセチル基はチオ尿素により解離できる。もしもアミノ基が保護された一般式IVのカルボキシル酸類およびこれら化合物の誘導体類がそれ自体でアシル化試薬として用いられる場合には、本反応は好都合には結合試薬例えばN,N'-ジシクロヘキシカルボジイミドのようなカルボジイミドの存在下で実施される。

一般式IVのカルボキシル酸類の活性化は、ドイツ特許第2,804,040号で開示されたように特定のカルボキシアミド類および、例えばホスゲン、

23

との反応で形成されたものである。特に適切である混合無水物類は例えば酢酸のような低級アルカノイン酸類との反応で、特に好ましくは、例えばトリクロール酢酸、ビペル酸またはシアノ酢酸との反応で形成されたものである。しかしながら特に適切な誘導体類はまたカルボキシル酸半エステルとの反応で形成された混合無水物である。この場合、該半エステルは例えばアミノ基が保護されている式IVのカルボキシル酸をベンジル、*p*-ニトロベンジル、イソブチル、エチルまたはアリルクロロホルムートとを反応させて得る。本活性化された誘導体類は単離された状態でも、またそのままでも反応させられる。

通常、一般式IIIのセフエム誘導体類と一般式IVのカルボキシル酸またはその活性化された誘導体との反応は、不活性溶媒中で効率よく進行する。特に適切な溶媒類は、好ましくは塩化メチレンおよびクロロホルムのような塩化炭化水素類であり；例えばジエチルエーテル、好ましくはテトラヒドロフランおよびジオキサンのようなエーテル類で

4

五塩化リン、トリクロリド、チオニルクロリドまたは塩化オギザリルで処理する特によく好都合な方法で効率よくできる。

ハロゲン化物類、好ましくは塩化物類は一般式IVのカルボキシル酸類の活性誘導体類として特に適切であり；これらハロゲン化物類は、文献上セフアロスピリン化学では公知である例えば五塩化リン、ホスゲンまたは塩化チオニルのようなハロゲン化試薬類で、程かな条件下でそのまま処理する周知の方法で得ることができる。

一般式IVを有するカルボキシル酸類のさらに適切な活性化誘導体類は無水物類、および混合無水物類、アジ化合物類、活性化エステル類およびチオエステル類であり、好ましくは、これらは*p*-ニトロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、メチレンシアニヒドリン、N-ヒドロキシコハク酸イミドおよびN-ヒドロキシフタルイミドとの反応で、特には1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび2-メルカプトベンゾトリアゾール

24

あり；好ましくはアセトンおよびブタノンのようなケトン類であり；好ましくはジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミドのようなアミド類であり、あるいはピリジンである。前記溶媒類の混合物を用いることもまた好都合にできるが、このものは、一般式IIIのセフエム化合物を合成したままの式IVのカルボキシル酸の活性化誘導体とを反応させる場合にしばしば用いられる。

式IIIのセフエム化合物類と式IVのカルボキシル酸類またはこれらの活性化された誘導体類との反応は約-80から+80°C、好ましくは-30°から+50°Cの間で、特には約-20°から室温で行うことができる。

本反応の継続時間は反応物、温度、および溶媒あるいは溶媒混合物に依存するが、通常は約25分から72時間の間である。

他のハロゲン化物類との反応は、適切には、遊離するハロゲン化水素を結合させる酸-結合試薬の存在下に実施される。適切な酸-結合試薬類は特に、例えばトリエチルアミン、ジメチルアニリ

4

ンまたはピリジンのような第3級アミン類；例えば炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムのような無機塩基類；あるいは、プロピレンオキシドのようなアルキレンオキシド類である。例えば、ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在もある場合には好都合である。

一般式Ⅲの化合物類のアミノ基が反応性誘導体の形で存在する場合、このものはアミド化の文献上公知の誘導体でありうる。したがつて、適切な誘導体類は、一般式Ⅲの化合物類と例えばトリメチルクロロシランまたはビス-(トリメチルシリル)-アセトアミドのようなシリル化合物とを反応させて得られるシリル誘導体である。本反応が活性化アミノ基を有する化合物とで実施される場合、好都合には例えば塩化メチレン、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中で反応が実施される。

記載できる一般式Ⅰを有する化合物類の生理的に受容できる酸付加塩類の例は塩酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、硫酸または有機酸例えばメタンス

## 四

従つて本発明はまた本発明に基き製造した1ないしそれ以上の化合物を含み微生物感染治療に用いる医薬処法に関する。

本発明に基く化合物類はまた、例えばペニシリン類、セファロスボリン類およびアミノグリコシド類から構成される系列に属する他の活性化合物類と併用もできる。

一般式Ⅰの化合物類およびそれらの生理的に受容できる酸付加塩類は経口、筋肉内または静脈内投与できる。活性化合物である一般式Ⅰないしそれ以上の化合物を含有する医薬処方は式Ⅰの化合物と1ないしそれ以上の薬理的に受容できる賦形剤または希釈剤、例えば賦形剤、乳化剤、滑潤剤、着色剤または緩衝作用物質とを混合し、さらに本混合物を適当な剤形例えば錠剤、糖剤、カプセル剤または懸濁剤あるいは非経口投与に適切な溶液にすることで調製できる。

記載可能な賦形剤または希釈剤の例は、トラガカント、乳糖、タルク、ポリグリコール、エタノールおよび水である。緩衝作用物質類の例は、例

## 四

ルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはマレイン酸との塩である。

一般式Ⅳの化合物類は公知の方法、例えば7-アミノ-セファロスボラン酸またはアミノ基を保護された7-アミノセファロスボラン酸からR<sup>9</sup>の求核置換に対し上述した方法と同一に合成される。

一般式Ⅳの化合物類およびラジカル類Aに対応するキノリンおよびイソキノリン誘導体類は文献上公知であるかあるいは文献上公知の工程で製造できる。

本発明に従つて得た一般式Ⅰの化合物類およびこれらの生理的に受容できる酸付加塩類は、グラム+陽性およびグラム-陰性細菌に対し顕著な抗菌作用を示す。

式Ⅰの化合物類は、意外にもペニシリナーゼ-産生およびセファロスボリナーゼ-産生細菌に対しても良好な作用を有する。本化合物類はさらに好都合な毒性および薬理的性状を有することから、有益な化学療法剤がある。

## 四

えばN,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、N-ベンジルフェニルアミン、ジエチルアミンまたはトリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタンのような有機化合物類、または例えばリン酸塩緩衝液類、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸ナトリウムのような無機化合物類である。緩衝作用物質を含有しない水性懸濁剤または水溶液は好ましくは非経口投与に適している。本活性化合物類は賦形剤または希釈剤を添加せずに適当な剤形例えカプセル剤で投与することも可能である。

一般式Ⅰの化合物類またはそれらの生理的に受容できる酸付加塩類の適切な投与量は体重約60kgの大人口で約0.4-20g/日、好ましくは0.5-4g/日である。

一般に一回または複数回投与が可能であるが、一回投与では本活性化合物の約50-1000mg、好ましくは約100-500mgを投与できる。

セファム環3位での求核ラジカル置換によりメ

チル基を導入されたセフアム化合物類は既にドイツ公開特許第2,716,707号で開示されている。しかしながら、本発明に従い製造した化合物類が先のドイツ公開特許第2,716,705号で製造した化合物類とを化合物類の抗細菌作用の意外な卓越性により識別比較することは期待できない。

本発明に従つて製造できるsyn-化合物類の以下に例証する実施例は本発明をさらに説明するものであるが、本発明を限定するものではない。

#### 実施例1：

3-[(2-イソキノリニウム)メチル]-7-[2-シン-メトキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-セフ-3-エン-4-カルボキシレート

a) 4.55g (0.01モル) の7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-シン-メトキシイミノ-アセトアミド]-セフアロスボラン酸、6.64g (0.4モル) のヨウ化カリウム、0.3g のアスコルビン酸、1.29g (0.1モル) のイソキノリン、7.5ml の水および2.5ml のアセ

60

ゾール-4-イル)-2-シン-メトキシイミノ-アセトアミド]-セフアロスボラン酸および1.1g (0.085モル) のイソキノリン混合物に1.4g (0.07モル) のトリメチルヨードシランを50°Cで添加し、さらに本混合物を煮沸下に2時間加熱した。冷却後、80mlの2N HClを添加した。液層を傾斜法で除き樹脂状の沈殿物を集めた。本沈殿は炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解しさらに本溶液を上述のようにクロマトグラフィーを実施した。生成物分画を凍結乾燥し、上記固体と全性状が一致する1.95g (理論量の37%) の無色固体を得た。

#### 実施例2：

3-[(1-キノリニウム)メチル]-7-[2-シン-メトキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート

a) a) 実施例1と同様、4.55g (0.01モル) の7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-シン-メトキシイミノ-アセトアミド]-

61

トンの混合物を66-68°Cで攪拌しながら4時間加熱した。冷却後、本混合物を600mlのアセトンで希釈さらに400gのシリカゲル (メルク社製 0.063-0.2mm) 上でクロマトグラフィーを実施した。溶出は1ℓの8:1混和アセトン:水、500mlの5:1混和アセトン:水および2:1混和アセトン:水でおこなった。標記物質は2:1のアセトン:水で溶出された。生成物分画の凍結乾燥により2.36g (理論量の45%) のIR (KBr) : 1765cm<sup>-1</sup> (ラクタム-CO) である無色、無晶形固体を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.45および3.93 (AB, J = 18Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 4.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 5.25-6.50 (m, 4H, 3-CH<sub>2</sub> および2ラクタム-H) ; 7.41 (s, 1H, チアゾール) ; 7.95-8.80 (m, 6H, イソキノリン-H) ; 9.79 ppm (幅広 s, 1H, イソキノリン-H)

b) 100mlの塩化メチレンに溶解した4.55g (0.01モル) の7-[2-(2-アミノチア

62

ゾール-4-イル)-2-シン-メトキシイミノ-アセトアミド]-セフアロスボラン酸を1.29g (0.1モル) のキノリンと反応させた。クロマトグラフィーにより1.42g (理論量の27%) の無色固体を得た。IR (KBr) : 1765cm<sup>-1</sup> (ラクタム-CO)

<sup>1</sup>H-NMR(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.40および3.80 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 4.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 5.30-6.50 (m, 4H, 3-CH<sub>2</sub> および2ラクタム-H) それぞれ5.41および6.10において1Hを有す, J = 5Hz, C<sub>6</sub> およびC<sub>7</sub>-H) ; 7.42 (s, 1H, チアゾール) ; 7.95-8.65 (m, 5H, キノリン-H) ; 8.95-9.40 ppm (m, 2H, キノリン-H)

b) 実施例1 b) で記述したように1.1g のキノリンを用いて反応をおこなつた。

収量: 2.15g (理論量の41%) の無色固体、本化合物は上記化合物と全性状が一致した。

b) 0.4g (2ミリモル) の2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-2-シン-メトキシイミド酢酸を6mlのN,N'-ジメチルホルムア

63

ミドに溶解した。0.28g(2.1ミリモル)の1-ヒドロキシベンツトリアゾール水和物および0.41g(2ミリモル)のN,N'-ジシクロヘキシカルボジイミドを添加後、本混合物を室温で2時間攪拌し、さらにジシクロヘキシル尿素を沪別除去した沪液に8mLのN,N'-ジメチルホルムアミドに0.83g(2ミリモル)の7-アミノ-3.0[(1-キノリニウム)-メチル]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート・2HClを溶解した液および1mLの水を加えた。室温で本混合物を3時間攪拌した後、真空下に濃縮し生じた残渣を10mLの水に溶解した。少量の不溶物を沪別した後沪液をシリカゲル(メルク社，“ローバー”カラムC、圧力約1bar)上2:1のアセトン:水を用いてクロマトグラフィーを実施した。生成物分画を真空下に濃縮後、凍結乾燥した。

0.74g(収率70.8%)の標記化合物を無色固体で得た。

本化合物の全性状は上記化合物と一致した。

実施例3-3.7で開示した化合物類は、実施例

(39)

<sup>1</sup>H-NMR(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ=3.39 および 3.80  
(AB, J=19Hz, SCH<sub>2</sub>, 2H); 4.21  
(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.25-6.55(m,  
4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H);  
7.90-8.60(m, 5H, キノリン-H);  
9.00-9.45 ppm(m, 2H, キノリン-  
H)

実施例5:

3-[ (2-イソキノリニウム)メチル]-7-[2-シン-メトキシイミノ-2-(2-アミノ-5-プロモチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート  
<sup>1</sup>H-NMR(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ=3.45 および 3.90  
(AB, J=19Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.22  
(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.22-6.50(m,  
4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H);  
7.90-8.80(m, 6H, イソキノリン-H);  
9.76 ppm(幅広 s, 1H, イソキノリン-  
H)

実施例6:

(40)

1および2で開示した方法と類似の製造法で適切な出発物質を用いることにより無晶形固体として得た。

実施例3:

3-[ (2-イソキノリニウム)メチル]-7-[2-シン-メトキシイミノ-2-(2-アミノ-5-クロロチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート  
<sup>1</sup>H-NMR(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ=3.44 および 3.91  
(AB, J=18Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.21  
(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.20-6.48(m,  
4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H);  
7.92-8.80(m, 6H, イソキノリン-H);  
9.78 ppm(幅広 s, 1H, イソキノリン-  
H)

実施例4:

3-[ (1-キノリニウム)メチル]-7-[2-シン-メトキシイミノ-2-(2-アミノ-5-クロロチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート

(41)

3-[ (1-キノリニウム)メチル]-7-[2-シン-メトキシイミノ-2-(2-アミノ-5-プロモチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ=3.40 および 3.82  
(AB, J=19Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.21  
(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.21-6.57(m, 4H,  
3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H); 7.85-  
8.65(m, 5H, キノリン-H); 9.05-  
9.50 ppm(m, 2H, キノリン-H)

実施例7:

3-[ (2-イソキノリニウム)メチル]-7-[2-シン-エトキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ=1.40(t, J=7Hz,  
3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.46 および 3.85  
(AB, J=18Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.50  
(s, J=7Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.20-  
6.45(m, 4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタ

(42)

$\mu$ -H) : 7.42 (s, 1H, チアゾール-H) ;  
8.0 - 8.75 (m, 6H, イソキノリン-H) ;  
9.80 ppm (幅広 s, 1H, イソキノリン-H)

## 実施例 8 :

3 - [(1 - キノリニウム)メチル]メチル]-7-[2 - シン - エトキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド]-7-

フ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ) :  $\delta = 1.42$  (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 3.43 および 3.72 (AB,  $J = 19\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ) ; 4.51 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 5.25 - 6.50 (m, 4H, 3- $\text{CH}_2$  および 2ラクタム-H) ; 7.45 (s, 1H, チアゾール-H) ; 8.00 - 8.70 (m, 5H, キノリン-H) ; 8.97 - 9.45 ppm (m, 2H, キノリン-H)

## 実施例 9 :

3 - [(2 - イソキノリニウム)メチル]-7-[2 - シン - プロポキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド]-セフ

(3)

7.95 - 8.70 (m, 5H, キノリン-H) ;  
8.93 - 9.42 ppm (m, 2H, キノリン-H)

## 実施例 11 :

3 - [(2 - イソキノリニウム)メチル]-7-[2 - シン - イソプロポキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド]-セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ) :  $\delta = 1.40$  および 1.50 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6H, 2 $\text{CH}_3$ ) ; 3.45 および 3.88 (AB,  $J = 18\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ) ; 4.75 (m, 1H, GH) ; 5.20 - 6.40 (m, 4H, 3- $\text{CH}_2$  および 2ラクタム-H) ; 7.41 (s, 1H, チアゾール) ; 8.01 - 8.85 (m, 6H, イソキノリン-H) ; 9.80 ppm (幅広 s, 1H, イソキノリン-H)

## 実施例 12 :

3 - [(1 - キノリニウム)メチル]-7-[2 - シン - イソブロポキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド]-セフ

- 3 - エム - 4 - カルボキシレート

(4)

## - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ) :  $\delta = 1.05$  (t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1.55 - 2.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3.45 - 3.88 (AB,  $J = 18\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ) ; 4.48 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  $\text{NOCH}_2$ ) ; 5.28 - 6.30 (m, 4H, 3- $\text{CH}_2$  および 2ラクタム-H) ; 7.42 (s, 1H, チアゾール) ; 7.90 - 8.80 (m, 6H, イソキノリン-H) ; 9.80 ppm (幅広 s, 1H, イソキノリン-H)

## 実施例 10 :

3 - [(1 - キノリニウム)メチル]-7-[2 - シン - プロポキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド]-セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ) :  $\delta = 1.02$  (t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1.5 - 2.2 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3.40 および 3.70 (AB,  $J = 18\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ) ; 4.45 (t,  $J = 6\text{ Hz}$ ,  $\text{NOCH}_2$ ) ; 5.30 - 6.50 (m, 4H, 3- $\text{CH}_2$  および 2ラクタム-H) ; 7.42 (s, 1H, チアゾール)

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ) :  $\delta = 1.45$  および 1.55 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6H, 2 $\text{CH}_3$ ) ; 3.43 および 3.80 (AB,  $J = 19\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ) ; 4.72 (m, 1H, GH) ; 5.15 - 6.35 (m, 4H, 3- $\text{CH}_2$  および 2ラクタム-H) ; 7.41 (s, 1H, チアゾール) ; 7.95 - 8.62 (m, 5H, キノリン-H) ; 8.96 - 9.45 ppm (m, 2H, キノリン-H)

## 実施例 13 :

3 - [(2 - イソキノリニウム)メチル]-7-[2 - シン - アリールオキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド]-セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ) :  $\delta = 3.47$  および 3.86 (AB,  $J = 18\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ) ; 4.85 - 6.45 (m, 9H, 5アリール-H, 3- $\text{CH}_2$  および 2ラクタム-H) ; 7.41 (s, 1H, チアゾール) ; 8.00 - 8.85 (m, 6H, イソキノリン-H) ; 9.80 ppm (幅広 s, 1H, イソキノリン-H)

42

実施例 1 4 :

3 - [ ( 1 - キノリニウム ) メチル ] - 7 - [ 2 - シン - アリールオキシアミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.40 および 3.78  
(AB, J = 18 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>): 4.80  
- 6.50 (m, 9H, 5アリール-H, 3-CH<sub>2</sub>  
および 2ラクタム-H); 7.41 (s, 1H,  
チアゾール); 7.98 - 8.65 (m, 5H, キ  
ノリン-H); 9.00 - 9.45 ppm (m, 2H,  
キノリン-H)

実施例 1 5 :

3 - [ ( 2 - イソキノリニウム ) メチル ] - 7 - [ 2 - シン - メチルチオメトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 2.28 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>);  
3.47 および 3.88 (AB, J = 18 Hz,  
2H, SCH<sub>2</sub>): 5.15 - 6.30 (m, 6H,

43

CH<sub>2</sub>S, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H);7.42 (s, 1H, チアゾール); 7.90 -  
8.82 (m, 6H, イソキノリン-H); 9.75  
ppm (幅広 s, 1H, イソキノリン-H)実施例 1 6 :

3 - [ ( 1 - キノリニウム ) メチル ] - 7 - [ 2 - シン - メチルチオメトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 2.25 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>);  
3.45 および 3.85 (AB, J = 18 Hz,  
2H, SCH<sub>2</sub>): 5.10 - 6.35 (m, 6H,  
CH<sub>2</sub>S, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H);  
7.41 (s, 1H, チアゾール); 7.95 -  
8.66 (m, 5H, キノリン-H); 8.92 -  
9.41 ppm (m, 2H, キノリン-H)

実施例 1 7 :

3 - [ ( 2 - イソキノリニウム ) メチル ] - 7 - [ 2 - シン - エチルオキシエトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ]

44

- H); 8.95 - 9.42 ppm (m, 2H, キノリ  
ン-H)実施例 1 9 :

3 - [ ( 2 - イソキノリニウム ) メチル ] - 7 - [ 2 - シン - シクロプロピルメトキシ - イミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 1.05 - 1.7 (m, 5H, シ  
クロプロピル); 3.40 および 3.85 (AB,  
J = 18 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.25 (d, J =  
7 Hz, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 5.25 - 6.35 (m,  
4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H);  
7.42 (s, 1H, チアゾール); 7.90 -  
8.80 (m, 6H, イソキノリン-H); 9.79  
ppm (幅広 s, 1H, イソキノリン-H).

実施例 2 0 :

3 - [ ( 1 - キノリニウム ) メチル ] - 7 - [ 2 - シン - シクロプロピルメトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ]

45

- セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 1.1 - 1.7 (m, 5H, シクロプロピル); 3.42 および 3.78 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.26 (d, J = 7 Hz, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 5.23 - 6.32 (m, 4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H); 7.41 (s, 1H, チアゾール); 7.95 - 8.65 (m, 5H, キノリン-H); 8.95 - 9.40 ppm (m, 2H, キノリン-H)

実施例 2 1 :

3 - [(2 - イソキノリニウム)メチル] - 7 - [2 - シン - シクロペンチルオキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド] - セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 1.4 - 2.2 (m, 8 シクロペンチル-H); 3.42 および 3.88 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.9 - 6.3 (m, 5H, シクロペンチル-H, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H); 7.42 (s, 1H, チアゾール); 7.95 - 8.80 (m, 6H, iso-キノリン-H および 1 チアゾール-H);

(b)

4 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.45 および 3.88 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 5.25 - 6.20 (m, 6H, NOCH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H); 7.35 (s, 1H, チアゾール); 7.90 - 8.80 (m, 7H, 6 iso-キノリン-H および 1 チアゾール-H); 9.70 - 9.85 (m, 2H, 各々 1 イソキノリン および 1 チアゾール-Hを有する)

実施例 2 4 :

3 - [(2 - イソキノリニウム)メチル] - 7 - [2 - シン - カルボキシメチルオキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド] - セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.43 および 3.90 (AB, J = 19 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 5.10 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5.15 - 6.30 (m, 4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H); 7.42 (s, 1H, チアゾール); 7.95 - 8.80 (m, 6H, イソキノリン-H); 9.80 ppm (m, 1H, イソ

キノリン-H); 9.80 ppm (幅広, 1H, イソキノリン-H)

実施例 2 2 :

3 - [(1 - キノリニウム)メチル] - 7 - [2 - シン - シクロペンチルオキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド]

- セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 1.4 - 2.2 (m, 8 シクロペンチル-H); 3.40 および 3.75 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 5.1 (m, 1 シクロペンチル-H); 5.30 - 6.38 (m, 4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H); 7.42 (s, 1H, チアゾール); 7.95 - 8.65 (m, 5H, キノリン-H); 8.95 - 9.40 ppm (m, 2H, キノリン-H)

実施例 2 3 :

3 - [(2 - イソキノリニウム)メチル] - 7 - [2 - シン - (1,3 - チアゾール - 4 - イル)メチルオキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド] - セフ - 3 - エム -

(c)

キノリン-H)

実施例 2 5 :

3 - [(1 - キノリニウム)メチル] - 7 - [2 - シン - (2 - カルボキシ - 2 - プロパン - 1 - イル - オキシイミノ) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド] - セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.42 および 3.88 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 5.1 - 6.45 (m, 6H, NOCH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub> および 2ラクタム-H); 6.55 - 6.92 (m, 2H, C-CH<sub>2</sub>); 7.42 (s, 1H, チアゾール); 7.93 - 8.64 (m, 5H, キノリン-H); 8.92 - 9.40 ppm (m, 2H, キノリン-H)

実施例 2 6 :

3 - [(1 - キノリニウム)メチル] - 7 - [2 - シン - (2 - カルボキシ - 2 - プロピルオキシ - イミノ) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトアミド] - セフ - 3 - エム - 4 - カルボキシレート

60

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 1.80$  (*s*, 6 H,  $2 \times \text{CH}_3$ );  
 3.42 および 3.88 (AB,  $J = 18\text{ Hz}$ , 2H,  
 $\text{SCH}_2$ ); 5.25 - 6.30 (*m*, 4 H, 3- $\text{CH}_2$   
 および 2 ラクタム-H); 7.40 (*s*, 1 H,  
 チアゾール); 7.95 - 8.60 (*m*, 5 H, キノ  
 リン-H); 8.90 - 9.35 ppm (*m*, 2 H,  
 キノリン-H)

実施例 27:

3 - [(2-イソキノリニウム)メチル] - 7 -  
 [2-シン-(1-カルボキシシクロプロピルオキシイ  
 ミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)  
 アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキ  
 シレート

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 1.71$  (*d*,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3  
 H,  $\text{CH}_3$ ); 3.45 および 3.90 (AB,  
 $J = 18\text{ Hz}$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.92 - 6.40 (*m*,  
 $5\text{ H}$ ,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ , 3- $\text{CH}_2$  および 2 ラクタム  
 -H); 7.42 (*s*, 1 H, チアゾール);  
 7.96 - 8.80 (*m*, 6 H, イソキノリン-H);  
 9.80 ppm (幅広 *s*, 1 H, イソキノリン-H)

50

ブチル-H): 3.45 および 3.92 (AB,  
 $J = 18\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 5.25 - 6.38 (*m*,  
 4 H, 3- $\text{CH}_2$  および 2 ラクタム-H);  
 7.42 (*s*, 1 H, チアゾール); 7.95 - 8.60  
 (*m*, 5 H, キノリン-H); 8.93 - 9.42  
 ppm (*m*, 2 H, キノリン-H)

実施例 30:

3 - [(1-キノリニウム)メチル] - 7 - [2  
 -シン-(1-カルボキシシクロペンチルオキシ  
 イミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)  
 アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキ  
 シレート

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 1.4 - 2.4$  (*m*, 8 シクロ  
 ペンチル-H); 3.45 および 3.90 (AB,  
 $J = 18\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 5.15 - 6.35  
 (*m*, 4 H, 3- $\text{CH}_2$  および 2 ラクタム-H);  
 7.42 (*s*, 1 H, チアゾール); 7.90 -  
 8.62 (*m*, 5 H, キノリン-H); 8.93 -  
 9.40 ppm (*m*, 2 H, キノリン-H)

実施例 31:

53

実施例 28:

3 - [(2-イソキノリニウム)メチル] - 7 -  
 [2-シン-(1-カルボキシシクロプロピルオ  
 キシイミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-  
 イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-  
 カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 1.52 - 1.95$  (*m*, 4 シ  
 クロプロピル-H); 3.46 および 3.90  
 (AB,  $J = 18\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 5.15  
 - 6.30 (*m*, 4 H, 3- $\text{CH}_2$  and 2 ラクタム  
 -H); 7.42 (*s*, 1 H, チアゾール);  
 7.95 - 8.80 (*m*, 6 H, イソキノリン-H);  
 9.80 ppm (幅広 *s*, 1 H, イソキノリン-H)

実施例 29:

3 - [(1-キノリニウム)メチル] - 7 - [2  
 -シン-(1-カルボキシシクロブチルオキシ  
 イミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)  
 アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボ  
 キシレート

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 2.0 - 3.2$  (*m*, 6 シクロ

52

3 - [(2-イソキノリニウム)メチル] - 7 - [2  
 -シン-メトキシカルボニルメチルオキシイ  
 ミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)ア  
 セトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシ  
 レート

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 3.43$  および 3.90  
 (AB,  $J = 19\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 3.94  
 (*s*, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 5.03 (*s*, 2 H,  
 $\text{NOCH}_2$ ); 5.20 - 6.45 (*m*, 4 H, 3-  
 $\text{CH}_2$  and 2 ラクタム-H); 7.42 (*s*,  
 1 H, チアゾール); 7.90 - 8.75 (*m*, 6 H,  
 イソキノリン-H); 9.80 ppm (幅広 *s*,  
 1 H, イソキノリン-H)

実施例 32:

3 - [(1-キノリニウム)メチル] - 7 - [2  
 -シン-シアノメトキシイミノ-2-(2-アミ  
 ノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ  
 -3-エム-4-カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 3.42$  および 3.78  
 (AB,  $J = 19\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 5.12

54

(s, 2H, NOCH<sub>2</sub>): 5.25 - 6.38 (m, 4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2 ラクタム-H); 7.43 (s, 1H, チアゾール): 7.95 - 8.65 (m, 5H, キノリン-H): 8.93 - 9.38 ppm (m, 2H, キノリン-H)

## 実施例 3-3:

3 - [(2-イソキノリニウム)メチル]-7-[2-シン-カルバモイルメトキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.42 および 3.92 (AB, J = 19 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>): 4.95 - 6.35 (m, 6H, NOCH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub> および 2 ラクタム-H): 7.44 (s, 1H, チアゾール), 7.90 - 8.75 (m, 6H, イソキノリン-H): 9.78 ppm (幅広 s, 1H, イソキノリン-H)

## 実施例 3-4:

3 - [(1-キノリニウム)メチル]-7-[2-シン-カルバモイルメトキシイミノ-2-(2-

65

C-7-H): 7.42 (s, 1H, チアゾール): 7.80 - 8.75 (m, 5H, キノリン-H); 9.06 ppm (d, J = 6 Hz, 1 キノリン-H)

## 実施例 3-6:

3 - [(5-ヒドロキシ-2-イソキノリニウム)メチル]-7-[2-シン-メトキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.45 および 3.91 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>): 4.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>): 5.25 - 6.35 (m, 4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2 ラクタム-H): 7.41 (s, 1H, チアゾール): 7.95 - 8.80 (m, 5H, イソキノリン-H): 9.78 ppm (幅広 s, 1H, イソキノリン-H)

## 実施例 3-7:

3 - [(1-キノリニウム)メチル]-7-α-メトキシ-7-[2-シン-メトキシイミノ-2-(2-イミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート

67

-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]

-セフ-3-エム-4-カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.42 および 3.85 (AB, J = 19 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>): 4.92 - 6.40 (m, 6H, NOCH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub> および 2 ラクタム-H): 7.44 (s, 1H, チアゾール): 7.95 - 8.65 (m, 5H, キノリン-H): 8.95 - 9.40 ppm (m, 2H, キノリン-H)

## 実施例 3-5:

3 [(4-メチル-1-キノリニウム)メチル]-7-[2-シン-メトキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-セフ-3-エム-4-カルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>): 3.40 and 3.80 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>): 4.23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>): 5.30 - 6.40 (m, 4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2 ラクタム-H 各々 5.42 および 6.11 において 1 b を有す; J = 5 Hz, C-6 および

68

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ = 3.30 - 3.95 (m, 5H, OCH<sub>3</sub> and SCH<sub>2</sub>): 4.23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>): 5.25 - 6.45 (m, 4H, 3-CH<sub>2</sub> および 2 ラクタム-H): 7.43 (s, 1H, チアゾール): 7.90 - 8.63 (m, 5H, キノリン-H): 8.90 - 9.35 ppm (m, 2H, キノリン-H)

## 実施例 3-8:

7-[2-アミノチアゾール-4-イル]-2-シン-ジフルオロメトキシイミノ-アセトアミド]-3-イソキノリニウム-メチル-セフ-3-エム-4-カルボキシレート

製造法 2、変法 6

溶液 A:

0.53g の 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-シン-ジフルオロメトキシイミノ酢酸、0.30g の 1-ヒドロキシベンツトリアゾール水和物および 0.41g のジシクロヘキシルカルボジイミドを 2.5mL の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) に懸濁し、この懸濁液を室温で

69

2時間攪拌した後、ジシクロヘキシル尿素を沪別除去した。

溶液 B :

0.68gの7-アミノ-3-ヨードメチル-セフ  
フ-3-エム-4-カルボン酸を40mℓのDMF  
に懸濁した。0.65gのイソキノリンを添加後、  
懸濁液を室温で4時間攪拌した。冰冷しながら、  
溶液Aを溶液Bへ滴加しさらに室温で一晩攪拌し  
た。その後、本溶液を真空中に濃縮しさらに少量  
の水に溶解した。その後炭酸水素ナトリウムを加  
えてpH 6.0に調整し、3:1のアセトン:水を  
溶媒としてシリカゲル(メルク社, "ローバー"  
カラムB)上でクロマトグラフィーを実施した。  
生成物分画を凍結乾燥し無色無晶形固体0.09g  
を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 3.40$  および  $3.90$   
 (AB<sub>q</sub>,  $J = 18 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ),  
 $5.30 - 6.42$  (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}$  および 2  
 ラクタム-H),  
 $6.70$  (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHF}_2$ ).

59

60

表 1

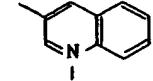
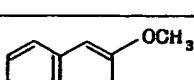
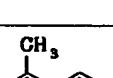
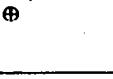
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	A	<sup>1</sup> H-NMR (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D中) : δ( ppm ) =
39	H	CH <sub>3</sub>		3.2 - 4.05 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.25 (s, 3H, OMe), 5.05 - 6.38 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> ) および 2 ラクタム-H, 7.40 (s, 1H, チアゾール), 7.45 - 9.0 (m, 6 キノリン-H).
40	H	CH <sub>3</sub>		3.1 - 3.9 (AB, J = 19 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.11 (s, 3H, キノリン-OMe), 4.23 (s, 3H, OMe), 5.26 - 6.43 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> ) および 2 ラクタム-H, 7.39 (s, 1H, チアゾール), 7.42 - 8.54 (m, 4 キノリン-H).
41	C <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub>		3.15 (s, 3H, レビジン-CH <sub>3</sub> ), 3.16 - 4.0 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.19 (s, 3H, OMe), 5.19 - 6.4 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> ) および 2 ラクタム-H, 7.8 - 8.7 (m, 5 レビジン-H), 9.0 (*d*, J <sub>2,3</sub> = 6 Hz, レビジン-2-H).
42	Br	CH <sub>3</sub>		3.13 (s, 3H, レビジン-CH <sub>3</sub> ), 3.05 - 4.0 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.19 (s, 3H, OMe), 5.13 - 6.36 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> ) および 2 ラクタム-H, 7.75 - 8.74 (m, 5 レビジン-H), 9.04 (*d*, J <sub>2,3</sub> = 6 Hz, レビジン-2-H).

表 1 (続き)

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	A	<sup>1</sup> H-NMR (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D中) : δ (ppm) =
43	H	CH <sub>3</sub>		3.05 - 4.0 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.2 (s, 3H, OMe), 5.05 - 6.65 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> および 2 ラクタム-H), 7.39 (s, 1H, チアゾール), 7.45 - 7.98 (m, 5 イソキノリン-H), 9.83 (m, 1 イソキノリン-H).
44	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		1.42 (q, J = 7 Hz, 3H, レビジン-CH <sub>3</sub> ), 3.05 - 3.95 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.52 (q, J = 7 Hz, 2H, OEt), 5.23 - 6.55 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> および 2 ラクタム-H), 7.4 (s, 1H, チアゾール), 7.75 - 8.75 (m, 5 レビジン-H), 9.05 ('d', J 2.3 = 6 Hz, レビジン-2-H).
45	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		1.42 (q, J = 7 Hz, 3H, OEt), 3.1 - 4.0 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.1 (s, 3H, キノリン-OMe), 4.52 (q, J = 7 Hz, 2H, OEt), 5.22 - 6.6 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> および 2 ラクタム-H), 7.39 (s, 1H, チアゾール), 7.52 - 8.56 (m, 5 キノリン-H), 8.82 - 9.15 (m, 6 キノリン-H).

62

表 1 (続き)

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	A	<sup>1</sup> H-NMR (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D中) : δ (ppm) =
46	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		1.4 (幅広 t, J = 7 Hz, 3H, OEt), 3.15 - 4.0 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.51 (幅広 q, J = 7 Hz, 2H, OEt), 5.16 - 6.52 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> および 2 ラクタム-H), 7.39 (s, 1H, チアゾール), 7.53 - 9.0 (m, 5 イソキノリン-H), 9.66 (m, 1 イソキノリン-H).
47	H	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		3.1 - 4.1 (AB, J = 19 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.9 (m, 2H, CH <sub>2</sub> of アリール), 5.03 - 6.68 (m, 7H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> , 2 ラクタム-H および 3 アリール-H), 7.4 (s, 1H, チアゾール), 7.5 - 9.0 (m, 5 イソキノリン-H), 9.82 (m, 1 イソキノリン-H).
48	H	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		3.15 (s, 3H, レビジン-CH <sub>3</sub> ), 3.05 - 3.95 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.9 (m, 2H, CH <sub>2</sub> of アリール), 5.05 - 6.63 (m, 7H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> , 2 ラクタム-H および 3 アリール-H), 7.43 (s, 1H, チアゾール), 7.76 - 8.75 (m, 5 レビジン-H), 9.05 ('d', J 2.3 = 6 Hz, レビジン-2-H).

63

表 1 (続き)

実験例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	A	<sup>1</sup> H-NMR (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D中) : δ (ppm)=
49	H	-CH <sub>2</sub> -		0.23 - 0.9 (m, 4 シクロプロピル-H), 1.1 - 1.6 (m, 1 シクロプロピル-H), 3.15 (s, 3H, レビジン-CH <sub>3</sub> ), 3.05 - 3.95 (AB, J=19 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.28 (d, J=7.5 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -シクロプロピル), 5.2 - 6.6 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> および 2 ラクタム-H), 7.43 (s, 1H, チアゾール), 7.79 - 8.74 (m, 5-レビジン-H), 9.04 ('d', J <sub>2,3</sub> =6 Hz, レビジン-2-H).
50	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		3.13 (s, 3H, レビジン-CH <sub>3</sub> ), 3.15 - 3.86 (AB, J=18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.69 (broad q, J=8 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub> ), 5.26 - 6.68 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> および 2 ラクタム-H), 7.39 (s, 1H, チアゾール), 7.76 - 8.79 (m, 5 レビジン-H), 9.04 ('d', J <sub>2,3</sub> =6 Hz, レビジン-2-H).
51	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		3.2 - 4.06 (AB, J=19 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.66 (幅広 q, J=8 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub> ), 5.23 - 6.53 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> および 2 ラクタム-H), 7.36 (s, 1H, チアゾール), 7.86 - 8.8 (m, 6 イソキノリン-H), 9.76 (m c, 1 イソキノリン-H).

60

表 1 (続き)

実験例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	A	<sup>1</sup> H-NMR (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D中) : δ (ppm)=
52	H	-CH <sub>2</sub> C=CH		2.58 (m c, 1H, プロパギル-H), 3.15 (s, 3H, レビジン-CH <sub>3</sub> ), 3.05 - 4.0 (AB, J=18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.96 (d, J≈1.5 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -C=CH), 5.16 - 6.6 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> および 2 ラクタム-H), 7.39 (s, 1H, チアゾール), 7.75, 8.75 (m, 5 レビジン-H), 9.04 ('d', J=6 Hz, レビジン-2-H).
53	H	-CH <sub>2</sub> -C=CH		2.56 (m c, 1H, プロパギル-H), 3.13 - 4.1 (AB, J=19 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4.95 (d, J≈2 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -C=CH), 5.15 - 6.55 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> および 2 ラクタム-H), 7.38 (s, 1H, チアゾール), 7.86 - 8.8 (m, 6 イソキノリン-H), 9.75 (m c, 1 イソキノリン-H).
54	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		3.42 および 3.85 (AB, J=18 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3.95 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.02 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 5.15 - 6.35 (m, 4H, CH <sub>2</sub> N <sup>⊕</sup> および 2 ラクタム-H), 7.41 (s, 1H, チアゾール), 7.95 - 8.65 (m, 5 キノリン-H), 9.00 - 9.45 (m, 2 キノリン-H).

61

表 1 (続き)

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	A	<sup>1</sup> H-NMR (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D中) : δ (ppm) =
55	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		1.38 (t, J = 7 Hz, 3 H, OEt), 3.51 および 3.83 (AB, J = 18 Hz, 2 H, SCH <sub>2</sub> ), 4.36 (q, J = 7 Hz, 2 H, OEt), 4.85 - 5.15 (AB, 2 H, OCH <sub>2</sub> ), 5.23 - 6.55 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> および 2 ラクタム-H), 7.39 (s, 1 H, チアゾール), 7.85 - 8.80 (m, 6 イソキノリン-H), 9.78 (m, 1 イソキノリン-H).
56	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		3.48 および 3.92 (AB, J = 18 Hz, 2 H, SCH <sub>2</sub> ), 4.9 - 5.2 (幅広 s, 2 H, OCH <sub>2</sub> ), 5.23 - 6.45 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> および 2 ラクタム-H), 7.43 (s, 1 H, チアゾール), 7.85 - 8.65 (m, 5 キノリン-H), 8.95 - 9.43 (m, 2 キノリン-H).
57	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		1.77 (s, 6 H, CH <sub>3</sub> twice), 3.50 and 3.87 (AB, J = 18 Hz, 2 H, SCH <sub>2</sub> ), 5.25 - 6.50 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> および 2 ラクタム-H), 7.40 (s, 1 H, チアゾール), 7.55 - 8.75 (m, 6 イソキノリン-H), 9.75 (m, 1 イソキノリン-H).

66

表 1 (続き)

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	A	<sup>1</sup> H-NMR (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D中) : δ (ppm) =
58	H	-CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> H		1.75 (幅広 d, J = 7 Hz, 3 H, CH <sub>3</sub> -CH), 3.1 - 3.95 (AB, J = 18 Hz, 2 H, SCH <sub>2</sub> ), 4.9 - 6.55 (m, 5 H, CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> , 2 ラクタム-H および CH-CH <sub>3</sub> ), 7.34 (s, 1 H, チアゾール), 7.79 - 8.68 (m, 5 キノリン-H), 8.91 - 9.3 (m, 2 キノリン-H).
59	H	CO <sub>2</sub> H		1.95 - 3.0 (m, 6 シクロプロチル-H), 3.17 - 4.06 (AB, J = 18 Hz, 2 H, SCH <sub>2</sub> ), 5.15 - 6.55 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> および 2 ラクタム-H), 7.38 (s, 1 H, チアゾール), 7.63 - 8.83 (m, 6 イソキノリン-H), 9.77 (m, 1 イソキノリン-H).
60	H	CO <sub>2</sub> H		1.63 - 2.7 (m, 8 シクロベンチル-H), 3.2 - 4.13 (AB, J = 19 Hz, 2 H, SCH <sub>2</sub> ), 5.26 - 6.56 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> および 2 ラクタム-H), 7.36 (s, 1 H, チアゾール), 7.7 - 8.83 (m, 6 イソキノリン-H), 9.76 (m, 1 イソキノリン-H).

67

## MIC-データ(ミューラー・ヒントン寒天希釈試験)

MCG/ml

微生物	化合物(実施例番号)											
	1	2	3	4	13	19	33	34	38	41	51	53
黄色ブドウ球菌 SG511	0.195	0.195	0.195	0.195	0.195	0.195	0.39	0.78	1.25	0.39	0.195	0.195
化膿連鎖球菌 308A	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.007	0.031	0.002	0.002	0.002	0.002
綠膿菌 ATCC 9027	625	625	625	125	125	125	625	125	125	125	125	125
綠膿菌 1771	3.13	3.13	3.13	625	625	625	3.13	625	125	625	625	625
綠膿菌 1771M	156	156	156	156	3.13	3.13	0.39	0.39	3.13	3.13	3.13	156
大腸菌 TEM	0.007	0.013	0.002	0.025	0.013	0.007	0.013	0.098	0.062	0.025	0.013	0.049
大腸菌 DCO	0.004	0.008	0.025	0.098	0.007	0.025	0.013	0.049	0.031	0.195	0.025	0.013
大腸菌 DC2	0.004	0.002	0.002	0.013	0.002	0.002	0.004	0.025	0.004	0.007	0.002	0.013
ネズミチフス菌	0.004	0.025	0.098	125	0.195	0.78	0.025	0.195	0.25	0.78	0.78	0.098
(Kl. aerogenes) 1082 E	156	0.78	0.049	0.195	625	625	3.13	625	50	0.195	625	625
(Kl. aerogenes) 1522 E	0.004	0.013	0.098	0.78	0.049	0.19	0.013	0.098	0.25	0.78	0.19	0.049
エンテロシター・クロアカエ (Ent. cloacae) P <sup>ss</sup>	625	625	156	125	625	125	3.13	3.13	25	125	625	50
エンテロシター・クロアカエ (Ent. cloacae) 1321E	0.002	0.002	0.013	0.195	0.007	0.013	0.004	0.049	0.062	0.098	0.025	0.007

(68)

## 第1頁の続き

②発明者 ノルベルト・クレセル  
 ドイツ連邦共和国デー-6233ケ  
 ルクハイムタウヌス・グンデル  
 ハルトシュトラーセ2